

AF



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 583 726 A2**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑲ Anmeldenummer: **93112848.2**

⑤① Int. Cl.⁵: **A61K 9/16, A61K 37/54,
A61K 9/50, A61J 3/07**

⑳ Anmeldetag: **11.08.93**

③① Priorität: **19.08.92 DE 4227385**

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
23.02.94 Patentblatt 94/08

⑥④ Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE**

⑦① Anmelder: **Kali-Chemie Pharma GmbH
Hans-Böckler-Allee 20
D-30173 Hannover(DE)**

⑦② Erfinder: **Bödecker, Bernd
Mansfeldstrasse 11
D-3000 Hannover 91(DE)
Erfinder: Henniges, Friederike
Steinbrecherstrasse 25
D-3300 Braunschweig(DE)
Erfinder: Kölln, Claus-Jürgen
Behringstrasse 15
D-3057 Neustadt a. Rbge(DE)
Erfinder: Kuhn timer, Günther
Margaretenweg 1
D-3057 Neustadt a. Rbge.(DE)
Erfinder: Peschke, Günter-Josef
Hartestrasse 5
D-3000 Hannover 72(DE)
Erfinder: Rehburg, Manfred
An der Eisenbahn 10
D-2841 Wagenfeld 2(DE)
Erfinder: Sobe, Alwin
Humperdinckstrasse 13
D-3203 Sarstedt(DE)
Erfinder: Stemmler, Berthold
Velperstrasse 14
D-3167 Burgdorf(DE)**

⑦④ Vertreter: **Lauer, Dieter, Dr.
c/o Solvay Deutschland GmbH
Hans-Böckler-Allee 20
D-30173 Hannover (DE)**

⑤④ **Pankreatinmikropellets mit magensaftresistentem Überzug.**

⑤⑦ Beschrieben werden Pankreatin enthaltene mit einem magensaftresistenten Film überziehbare Mikropelletkerne, welche eine kugelige bis ellipsoide Gestalt haben, wobei der Kugeldurchmesser bzw. die kurze Achse im Bereich von 0,7-1,4 mm, insbesondere 0,8 bis 1,2 mm liegt und die eine Partikelgrößenverteilung haben, bei der mindestens 80 %

der Mikropelletkerne ein Verhältnis von kurzer Achse zur langen Achse im Bereich von 1:1 bis 1:2 aufweisen. Ebenfalls beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung dieser Pankreatinmikropellets.

Die vorliegende Erfindung betrifft pankreatinhaltige mit einem magensaftresistenten Film überziehbare Mikropellets sowie deren Herstellung und derartige Pankreatinmikropellets enthaltende Arzneiformen.

Pankreatin ist ein Enzymgemisch mit amylolytischer, lipolytischer sowie proteolytischer Aktivität. Pankreatin kann als Arzneimittelwirkstoff zur Behandlung von Verdauungsstörungen bei Pankreas-Insuffizienz eingesetzt werden. Da Pankreatin gegenüber den Magensäften empfindlich ist, wird es vorzugsweise mit einem magensaftresistenten Film überzogen verabreicht, beispielsweise in Form von Kapseln, welche magensaftresistent überzogene Pankreatinpellets enthalten. Es ist wünschenswert, daß derartige magensaftresistent überzogene pankreatinhaltige Partikel möglichst klein sind, um einerseits eine gute Verteilung der Partikel in dem Speisebrei und eine ungehinderte Passage der Partikel durch den Pylorus zu gewährleisten und andererseits eine möglichst hohe Schüttdichte der Pankreatinpellets zu erreichen, um in den Kapseln eine möglichst große Menge Pankreatinpellets pro Kapselvolumen unterbringen zu können.

In dem Deutschen Patent Nr. 29 23 279 wird ein Verfahren zur Herstellung von Pankreatinpellets beschrieben, in welchem eine formbare Masse aus Pankreatin und organischen Lösungsmitteln auf einer Strangpresse extrudiert wird und das Extrudat in kantige Strangsnittlinge zerschnitten wird, welche durch Aufbaugranulation unter Zusatz von Pankreatinpulver abgerundet werden können.

Es wurde nun ein verbessertes Verfahren gefunden, mit welchem neue magensaftresistente filmüberzogene Pankreatinmikropellets mit einer hohen Schüttdichte und einer guten Passage durch den Pylorus gewährleistenden kleinen Partikelgröße hergestellt werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher neue mit einem magensaftresistenten Film überziehbare Pankreatinmikropelletkerne mit einem Pankreatin-gehalt von 65-85, insbesondere 75-80 Gew.-%, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Schüttdichte von 0,6 g/ml bis 0,85 g/ml besitzen und daß sie im wesentlichen aus Pankreatin, Polyethylenglykol 4000 und dünnflüssigem Paraffin bestehen und auf 100 Gew.-Teile Pankreatin 15-50, insbesondere 20-30 Gew.-Teile Polyethylenglykol 4000 und 1,5-5, insbesondere 2-3 Gew.-Teile dünnflüssiges Paraffin enthalten und daß sie eine kugelige bis ellipsoide Gestalt haben, wobei der Kugeldurchmesser bzw. die kurze Achse im Bereich von 0,7-1,4 mm, insbesondere 0,8-1,2 mm liegt, und eine Partikelgrößenverteilung haben, bei der mindestens 80 % der Pankreatinmikropelletkerne ein Verhältnis von kurzer Achse zur langen Achse im Bereich von 1:1 bis 1:2 aufweisen.

Ferner betrifft die Erfindung magensaftresistente filmüberzogene Pankreatinpellets, welche aus den vorgenannten Pankreatinmikropelletkernen und einem magensaftresistenten Filmüberzug bestehen.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der vorstehend beschriebenen mit einem magensaftresistenten Film überziehbaren Pankreatinmikropelletkernen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) 100 Gew.-Teile Pankreatin mit 15-50, insbesondere 20-30 Gew.-Teilen Polyethylenglykol 4000 und einer zur Erzielung einer extrudierbaren Konsistenz ausreichenden Menge eines niederen Alkohols, insbesondere Propan-2-ol, zu einer extrudierbaren Mischung vermischt

b) die extrudierbare Mischung in einer Strangpresse mit einer Lochmatrize mit einem zur Erreichung des vorstehend angegebenen Pelletkerndurchmesserbereiches geeigneten Lochdurchmesser, insbesondere einem Lochdurchmesser von 0,8-1,2 mm zu Strängen verpresst und der Presse Strangbruchstücke einer zur Überführung in ein Rundungsgerät geeigneten Länge entnimmt und

c) die Strangbruchstücke in ein Rundungsgerät überführt und darin unter Hinzufügung von 1,5-5, insbesondere 2-3 Gew.-Teilen dünnflüssigem Paraffin und 1,5-10, insbesondere 2-6 Gew.-Teilen Propan-2-ol, jeweils bezogen auf 100 Gew.-Teile Pankreatin, unter Bruchkanten rundenden Bedingungen zu Mikropelletkernen von kugelig bis ellipsoider Gestalt mit einer Partikelgrößenverteilung, bei der mindestens 80 % der Partikel ein Verhältnis von kurzer Achse zur langen Achse im Bereich von 1:1 bis 1:2 aufweisen, zerbricht und

d) die unter c) erhaltenen Mikropelletkerne bei Temperaturen im Bereich von 30-50 °C trocknet.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden Pankreatinmikropelletkerne, welche zur Herstellung von magensaftresistenten filmüberzogenen Pankreatinmikropellets anschließend auf an sich bekannte Weise mit einem magensaftresistenten Film überzogen werden können, erhalten. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird das Pankreatin zunächst mit dem Polyethylenglykol sowie einem niederen Alkohol, vorzugsweise Propan-2-ol, zu einer extrudierbaren Mischung vermischt. Vorzugsweise werden auf 100 Gew.-Teile Pankreatin 25 (± 20 %) Gew.-Teile Polyethylenglykol 4000 eingesetzt. Das als Granulierflüssigkeit dienende Propan-2-ol, welches anschließend wieder verdunstet und/oder durch Trocknung entfernt wird, wird in solcher Menge zugesetzt, daß das Gemisch ausreichend angefeuchtet wird, um eine extrudierbare Masse zu ergeben. Im allgemeinen wird dies mit

10 - 30 Gew.-Teilen, vorzugsweise 15-25 Gewichtsteilen, Propan-2-ol bezogen auf 100 Gew.-Teile Pankreatin, erreicht. Gewünschtenfalls können der extrudierbaren Mischung auch weitere bekannte pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe wie z.B. übliche Konservierungsmittel wie Parahydroxybenzoesäureester zugesetzt werden.

Die extrudierbare Mischung wird anschließend in einer an sich bekannten Strangpresse, welche mit einer Lochmatrize mit einem Lochdurchmesser im Bereich zwischen 0,8 und 1,2 mm versehen ist, auf an sich bekannte Weise extrudiert. Um zu vermeiden, daß die auftretende Kompressionswärme die Enzyme schädigt, kann die Kompressionswärme durch zusätzliche Kühlvorrichtungen an der Strangpresse abgeführt werden, und das zu extrudierende Gemisch kann gewünschtenfalls vorgekühlt werden. Der Maschinendurchsatz ist von der Größe des Extruders und der Pankreatinqualität abhängig. Übliche Maschinendurchsätze können so beispielsweise im Bereich von 15-150 kg/h liegen.

Die Querschnittsfestigkeit der aus der Lochmatrize austretenden Extrudatstränge ist gering genug, daß die Stränge noch in der Strangpresse von selbst in Strangbruchstücke mit einer für die Weiterführung in ein Rundungsgerät geeigneten Länge zerbrechen können. Andererseits ist die Querschnittsfestigkeit der Extrudatstränge hoch genug, daß kein zu starkes Zerbröseln unter Bildung eines unerwünscht hohen Feinanteils stattfindet. Gewünschtenfalls kann auch eine Steuerung der Bruchstücklänge dadurch erzielt werden, daß in der Strangpresse hinter der Lochmatrize eine Brech- oder Schneidvorrichtung für die Stränge angebracht wird.

Die Querschnittsfestigkeit der Strangbruchstücke ist derart, daß sie bei der Weiterbehandlung in einem Rundungsgerät, beispielsweise einem handelsüblichen Spheronizer, zu Partikeln der gewünschten Pelletgröße weiter zerbrechen. Die Länge der Strangbruchstücke ist für die Weiterverarbeitung in dem Rundungsgerät dabei unwesentlich. Um jedoch einen ungehinderten Zufluß der Strangbruchstücke in das Rundungsgerät zu gewährleisten, ist es zweckmäßig, wenn die Länge zumindest des Hauptanteiles der Strangbruchstücke 5 cm nicht überschreitet und vorzugsweise im Bereich zwischen 0,5 und 3 cm liegt, um ein stärkeres Verhaken der Strangbruchstücke voneinander und damit eine Störung der gleichmäßigen Überführung des Gutes in das Rundungsgerät zu vermeiden.

Die Behandlung der Strangbruchstücke in dem Rundungsgerät erfolgt auf an sich bekannte Weise. Hierbei werden die Strangbruchstücke in kleine Partikel weiter zerbrochen und diese gerundet, wobei man zu den Strangbruchstücken im Rundungsgerät gleichzeitig 1,5-5, insbesondere 2-3 Gew.-

Teile dünnflüssiges Paraffin und eine zum Ausgleich der Verdunstung während der Verweilzeit im Rundungsgerät ausreichende Menge an Propan-2-ol im Bereich von 1,5-10, insbesondere 2-6 Gew.-Teilen, jeweils bezogen auf 100 Gew.-Teile Pankreatin, zufügt.

Die Querschnittsfestigkeit der Strangbruchstücke ist erstaunlicherweise derart, daß bei dem weiteren Zerbrechen in dem Rundungsgerät Partikel von kugelig bis ellipsoider Gestalt mit einem sehr engen Partikelgrößenspektrum entstehen, bei dem mindestens 80 % der gebildeten Partikel ein Verhältnis von kurzer Achse zur langen Achse von 1:1 bis 1:2 aufweisen. Auch die Ausrundung der Partikel ist zufriedenstellend.

Nach der Ausrundung werden die noch feuchten Rundpellets bei 30-50 °C, insbesondere bei 40 °C, in einer üblichen Trocknungsanlage, beispielsweise einem Hordenblechtrockner, getrocknet, um Propan-2-ol aus den Rundpellets weitgehend zu entfernen. Üblicherweise wird getrocknet, bis der Gehalt an Propan-2-ol in den Rundpellets kleiner gleich 1 % ist. Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden so auf problemlose Weise mit einem magensaftresistenten Film überziehbare Pankreatinmikropelletkerne erhalten.

Die erfindungsgemäße Kombination der Zusammensetzung der zu extrudierenden Mischung und des geringen Querschnitts der Extrudatstränge führt dazu, daß das beim Extrudieren auf der Strangpresse erhaltene Extrudat in Form von Strängen anfällt, deren Querschnittsfestigkeit genauso eingestellt ist, daß die Stränge eine ausreichende Teilungsbereitschaft besitzen, um in der Strangpresse in Strangbruchstücke mit einer zur Überführung in ein Rundungsgerät geeigneten Länge zerbrechen zu können und die Strangbruchstücke bei der Behandlung in einem Rundungsgerät weiter zu Partikeln zerbrechen, welche das vorstehend angegebene enge Partikelgrößenspektrum aufweisen und eine solche Konsistenz besitzen, daß sie bei der Behandlung in dem Rundungsgerät ausreichend gerundet werden können, so daß bei den gebildeten Pellets keine scharfen Kanten oder Höhlen bestehen bleiben, und sie anschließend problemlos mit einem Film überzogen werden können. Es ist überraschend, daß erfindungsgemäß ein Extrudat hergestellt wird, welches genau den Grad an Brüchigkeit aufweist, welcher bei der Weiterverarbeitung zu Mikropelletkernen der gewünschten Größe, welche gute Ausrundungseigenschaften besitzen, führt, ohne daß bei einer Strangpress-Agglomeration durch Lochmatrizen mit so geringem Durchmesser, bei welcher hohe Kompressionsdrücke auftreten, eine Schädigung der Enzym-Aktivität des Pankreatin auftritt, oder das Extrudat derart verhärtet wird, daß bei der anschließenden Behandlung in dem Rundungsgerät das Weiterzerbrechen

der Strangbruchstücke bishin zu den gewünschten Mikropelletkerngrößen und die Abrundung der Bruchkanten wegen einer zu großen Härte des Materials behindert wäre und keine zufriedenstellende Formgebung mehr gelingen würde.

Das erfindungsgemäße Verfahren bietet somit den Vorteil, daß beim Strangpressen Strang-Agglomerate erhalten werden, welche ohne einen zusätzlichen Schneidvorgang zu Strangbruchstücken von zur Weiterverarbeitung geeigneter Länge zerbrechen können und diese sich ohne weiteren Arbeitsgang bei der anschließenden Behandlung in einem Rundungsgerät in Partikel der gewünschten Mikropelletgröße mit einem überraschend engen Partikelgrößenspektrum und guten Ausrundungseigenschaften weiterbrechen lassen. Dabei wird durch die Vermeidung von Feinanteilanfall und die Erzielung eines engen Partikelgrößenspektrums eine hohe Ausbeute an Mikropelletkernen erzielt. Trotz der geringen Lochdurchmesser der Lochmatrize kann eine hohe Pelletierleistung erreicht werden.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Pankreatinmikropelletkerne können auf an sich bekannte Weise mit einem magensaftresistenten Überzug versehen werden. Beispielsweise können die Pankreatinmikropelletkerne mit an sich bekannten magensaftresistenten Filmbildnern wie z. B. Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (= HPMCAS), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (= HPMCP), Celluloseacetatphthalat (= CAP) oder Polyvinylacetatphthalat (= PVAP) überzogen werden. Auch die an sich bekannten als Filmbildner üblichen Copolymere wie beispielsweise Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymerisate oder Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymerisate sind möglich. Die Filmbildner können dabei in den üblichen Anwendungsformen, z. B. als organische Lösungen oder organische oder wäßrige Dispersionen, gegebenenfalls unter Zusatz eines gebräuchlichen Weichmachers, auf die erfindungsgemäßen Pankreatinmikropelletkerne in an sich bekannten Befilmungsapparaturen, z. B. Kugelcoatern, aufgebracht werden.

Die erhaltenen magensaftresistenten filmüberzogenen Pankreatinmikropellets zeichnen sich durch eine hohe Schüttdichte, beispielsweise im Bereich von 0,6 g/ml bis 0,85 g/ml aus, dies ermöglicht es, das Füllgewicht pro Kapsel und damit deren Wirkstoffgehalt zu erhöhen.

Das nachfolgende Beispiel soll die Erfindung näher erläutern, ohne deren Umfang zu beschränken.

Beispiel

120 kg Pankreatin wurden in einem handelsüblichen Mischer mit 30 kg Polyethylenglykol 4000 gemischt und mit ca. 20 kg Propan-2-ol durchfeuchtet.

Die Mischung wurde durch eine Strangpresse (Extruder), welche mit einer Lochmatrize mit Bohrungen von 0,8 mm lichter Weite und einer dahinterliegenden Schneidevorrichtung ausgestattet war, gedrückt. Hierbei wurden Strangbruchstücke mit einer Stranglänge von bis zu 20 mm erhalten.

In Portionen von je ca. 15 kg wurden die Strangbruchstücke in einem Rundungsgerät (Typ Caleva) zerbrochen und zu sphärisch geformten Pellets ausgerundet, wobei man jeder Portion noch 300 g dünnflüssiges Paraffin und abhängig von der Verweilzeit im Rundungsgerät (3-6 Min.) noch ca. 300 bis 700 g Propan-2-ol zufügte.

Nach der Trocknung in einem handelsüblichen Hordenblechtrockner erhielt man als Ausbeute ca. 90 % an Pankreatinmikropelletkernen mit einem Durchmesser von 0,7 bis 1,4 mm, klassiert mit einem 0,7 mm-Sieb (Absiebung von Unterkorn < 0,7 mm) und einem 1,4 mm-Sieb (Absiebung von Überkorn > 1,4 mm), mit einem Pankreatingehalt von ca. 78 %. Die Schüttdichte betrug 0,7 g/ml.

Anschließend wurden die Mikropelletkerne in einer üblichen Befilmungsapparatur mit einer Lösung aus Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (Typ HP55), Dibutylphthalat, dünnflüssigem Paraffin und Silikonöl (Dimethicone 1000) in Aceton auf an sich bekannte Weise magensaftresistent überzogen. Als Ausbeute erhielt man ca. 90 % magensaftresistente Pankreatinmikropellets, mit einem Durchmesser im Bereich von 0,7 bis 1,6 mm, klassiert mit einem 0,7 mm-Sieb (Absiebung von Unterkorn < 0,7 mm) und einem 1,6 mm-Sieb (Absiebung von Überkorn > 1,6 mm) mit einem Gehalt von ca. 60 % Pankreatin, bezogen auf die filmüberzogenen Mikropellets, und einer Schüttdichte von 0,8 g/ml.

Patentansprüche

1. Mit einem magensaftresistenten Film überziehbare Pankreatinmikropelletkerne mit einem Pankreatingehalt von 65-85, insbesondere 75-80 Gew.%, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Schüttdichte von 0,6 g/ml bis 0,85 g/ml besitzen und daß sie im wesentlichen aus Pankreatin, Polyethylenglykol 4000 und dünnflüssigem Paraffin bestehen und auf 100 Gew.-Teile Pankreatin 15-50, insbesondere 20-30 Gew.-Teile Polyethylenglykol 4000 und 1,5-5, insbesondere 2-3 Gew.-Teile dünnflüssiges Paraffin enthalten und daß sie eine kugelige bis ellipsoide Gestalt haben, wobei der Kugeldurchmesser bzw. die kurze Achse im Bereich von 0,7-1,4 mm, insbesondere 0,8-1,2 mm liegt, und eine Partikelgrößenverteilung haben, bei der mindestens 80 % der Pankreatinmikropelletkerne ein Verhältnis von kurzer Achse zur langen Achse im Bereich von 1:1 bis 1:2 auf-

weisen.

2. Magensaftresistente filmüberzogene Pankreatinpellets, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Pankreatinmikropelletkernen gemäß Anspruch 1 und einem magensaftresistenten Filmüberzug bestehen.
3. Verfahren zur Herstellung von mit einem magensaftresistenten Film überziehbaren Pankreatinmikropelletkernen mit einem Pankreatingehalt von 65-85, insbesondere 75-80 Gew.-%, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - a) 100 Gew.-Teile Pankreatin mit 15-50, insbesondere 20-30 Gew.-Teilen Polyethylenglykol 4000 und einer zur Erzielung einer extrudierbaren Konsistenz ausreichenden Menge eines niederen Alkohols, insbesondere Propan-2-ol, zu einer extrudierbaren Mischung vermischt
 - b) die extrudierbare Mischung in einer Strangpresse mit einer Lochmatrize mit Lochdurchmesser von 0,8-1,2 mm zu Strängen verpresst und der Presse Strangbruchstücke einer zur Überführung in ein Rundungsgerät geeigneten Länge entnimmt und
 - c) die Strangbruchstücke in ein Rundungsgerät überführt und darin unter Hinzufügung von 1,5-5, insbesondere 2-3 Gew.-Teilen dünnflüssigem Paraffin und 1,5-10, insbesondere 2-6 Gew.-Teilen Propan-2-ol, jeweils bezogen auf 100 Gew.-Teile Pankreatin, unter Bruchkanten rundenden Bedingungen zu Mikropelletkernen von kugelig bis ellipsoider Gestalt mit einer Partikelgrößenverteilung, bei der mindestens 80 % der Partikel ein Verhältnis von kurzer Achse zur langen Achse im Bereich von 1:1 bis 1:2 aufweisen, zerbricht und
 - d) die unter c) erhaltenen Mikropelletkerne bei Temperaturen im Bereich von 30-50 °C trocknet.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die der Strangpresse entnommenen Strangbruchstücke eine Länge von höchstens 5 cm, vorzugsweise im Bereich von 0,5-3 cm besitzen.
5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß in der Strangpresse die aus der Lochmatrize austretenden Stränge durch ein hinter der Lochmatrize befindliches Schneidgerät zerteilt werden.
6. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß in Verfahrensschritt a) Propan-2-

ol in einer Menge von 10 bis 30 Gew.-Teilen, vorzugsweise 15-25 Gew.-Teilen, bezogen auf 100 Gew.-Teile Pankreatin zugemischt werden.

7. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die im Verfahrensschritt c) erhaltenen Pankreatinmikropelletkerne mit einem magensaftresistenten Film überzogen werden.

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: **0 583 726 A3**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 93112848.2

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 9/16, A61K 37/54,
A61K 9/50, A61J 3/07**

(22) Anmeldetag: 11.08.93

(30) Priorität: 19.08.92 DE 4227385

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
23.02.94 Patentblatt 94/08(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE(88) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: 08.06.94 Patentblatt 94/23(71) Anmelder: Kali-Chemie Pharma GmbH
Hans-Böckler-Allee 20
D-30173 Hannover(DE)

(72) Erfinder: Bödecker, Bernd
Mansfeldstrasse 11
D-3000 Hannover 91(DE)
Erfinder: Henniges, Friederike
Steinbrecherstrasse 25
D-3300 Braunschweig(DE)
Erfinder: Kölln, Claus-Jürgen
Behringstrasse 15
D-3057 Neustadt a. Rbge(DE)
Erfinder: Kuhnnow, Günther
Margaretenweg 1
D-3057 Neustadt a. Rbge.(DE)
Erfinder: Peschke, Günter-Josef
Hartestrasse 5
D-3000 Hannover 72(DE)
Erfinder: Rehburg, Manfred
An der Eisenbahn 10
D-2841 Wagenfeld 2(DE)
Erfinder: Sobe, Alwin
Humperdinckstrasse 13
D-3203 Sarstedt(DE)
Erfinder: Stemmler, Berthold
Velperstrasse 14
D-3167 Burgdorf(DE)

(74) Vertreter: Lauer, Dieter, Dr.
c/o Solvay Deutschland GmbH
Hans-Böckler-Allee 20
D-30173 Hannover (DE)

(54) **Pankreatinmikropellets mit magensaftresistentem Überzug.**

(57) Beschrieben werden Pankreatin enthaltene mit einem magensaftresistenten Film überziehbare Mikropelletkerne, welche eine kugelige bis ellipsoide Gestalt haben, wobei der Kugeldurchmesser bzw. die kurze Achse im Bereich von 0,7-1,4 mm, insbesondere 0,8 bis 1,2 mm liegt und die eine Partikelgrößenverteilung haben, bei der mindestens 80 %

der Mikropelletkerne ein Verhältnis von kurzer Achse zur langen Achse im Bereich von 1:1 bis 1:2 aufweisen. Ebenfalls beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung dieser Pankreatinmikropellets.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 93 11 2848

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|--|---|---|---|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5) |
| D,A | EP-A-0 021 129 (KALI CHEMIE GMBH) 7. Januar 1981 * Seite 5 - Seite 6; Beispiel 1 * & DE-A-29 23 273 (KALI CHEMIE GMBH) --- | 1-7 | A61K9/16 A61K37/54 A61K9/50 A61J3/07 |
| A | DATABASE WPI Section Ch, Week 9233, Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A12, AN 92-273642 & JP-A-4 187 085 (SHIONOGI & CO LTD) 3. Juli 1992 * Zusammenfassung * --- | 1-7 | |
| A | FR-A-2 313 916 (JOHNSON & JOHNSON) 7. Januar 1977 * Seite 19 - Seite 21; Beispiel 1 * --- | 1-7 | |
| A | EP-A-0 141 607 (BAUSCH & LOMB INC.) 15. Mai 1985 * Seite 8 - Seite 9; Beispiel 1 * ----- | 1-7 | |
| | | | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.5) |
| | | | A61K |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | |
| Recherchenort DEN HAAG | | Abschlußdatum der Recherche 15. April 1994 | Prüfer Boulois, D |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur | | T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | |

EPO FORM 1503 01/82 (P04C01)